FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 188 — **THÈSE** — N° 113

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 25 janvier 1889, à 1 heure

Par Mlle GEORGE CHOPIN

Née à Tréblavet (Morbihan), le 23 avril 1857.



(ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS)

ÉLIMINATION DE L'ACIDE SALICYLIQUE
SUIVANT LES DIVERS ÉTATS DES REINS

Ses transformations dans l'économie, son action sur les principaux éléments de l'urine

Président : M. GAUTIER, *professeur.*

Juges : MM. { STRAUS, *professeur.* / CHAUFFARD, VILLEJEAN, *agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

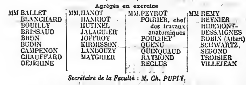
OCTAVE DOIN, ÉDITEUR

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1889

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DAMASCHINO. DIEULAFOY
Pathologie chirurgicale	GUYON. LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	DUPLAY.
Pharmacologie	REGNAULD.
Thérapeutique et matière médicale	HAYEM.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Accouchements, maladies des femmes en couches et des enfants nouveaux-nés	TARNIER.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale	STRAUSS.
Clinique médicale	G. SÉE. POTAIN. JACCOUD. PETER.
Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
Clinique chirurgicale	RICHET. VERNEUIL. TRELAT. LE FORT.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique d'accouchement	N.



Professeurs honoraires.

MM. GAVARRET, SAPPEY, HARDY et PAJOT.

Agrégés en exercice

MM BALLET	MM. HANOT	MM. PEYROT	MM REMY
BLANCHARD	HANRIOT	POIRIER, chef des travaux anatomiques	REYNIER
BOUILLY	HUTINEL	POUCHET	RIBEMONT-DESSAIGNES
BRISSAUD	JALAGUIER	QUENU	ROBIN (Albert)
BRUN	JOFFROY	QUINQUAUD	SCHWARTZ,
BUDIN	KIRMISSON	RAYMOND	SEGOND
CAMPENON	LANDOUZY	RECLUS	TROISIER
CHAUFFARD	MAYGRIER		VILLEJEAN
DEJERINE			

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AU DOCTEUR TOURANGIN

A MON EXCELLENT MAÎTRE

LE DOCTEUR DUJARDIN-BEAUMETZ

Médecin de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND GAUTIER

Professeur à l'École de médecine
Membre de l'Académie de médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR PÉRIER

Chirurgien des Hôpitaux

(ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS)

ÉLIMINATION

DE

L'ACIDE SALICYLIQUE

SUIVANT LES DIVERS ÉTATS DES REINS

Ses transformations dans l'économie, son action sur les principaux éléments de l'urine

INTRODUCTION

L'étude de l'élimination des médicaments par les urines est de date récente ; l'importance de l'examen des urines avait cependant été de tout temps reconnue, et même exagérée. On savait que dans diverses maladies l'urine subissait des modifications profondes, les Anciens avaient même essayé d'en tirer des conclusions pour le diagnostic des maladies. Mais c'était là des données purement empiriques, et ce n'est qu'avec les progrès de la chimie que l'on a pu faire une étude sérieuse de ces modifications. On reconnut que si l'urine subissait des transformations sous les divers

états de santé ou de maladie, elle se modifiait anssi par l'action de certains médicaments, les nns angmentant la quantité d'nrine rendne, c'étaient les diurétiqnes, les autres modifiant sa couleur, son odeur, ses réactions. Mais ce n'est qu'à une période très rapprochée de nos jonrs que l'on reconnut que la sécrétion nrinaire servait à éliminer certaines substances introduites dans l'économie.

Cette question était à peine connue au commencement de ce siècle. Mascagni, Brande, vers 1810, avaient remarqué que l'urine, habituellement acide, devenait alcaline après l'ingestion du carbonate de potasse. Mais Wœhler fut le premier qui étudia complètement cette question en 1825. La facnlté de médecine de Heidelberg avait mis au concours la question suivante : « déterminer qnelles sont les substances qui, introduites dans le corps de l'homme ou des animaux, soit par la bouche, soit par une autre voie, passent dans les urines et indiquer ce que l'on peut déférer de ce phénomène ». Wœhler obtint le prix avec un important mémoire comprenant l'étude de la plupart des corps employés en thérapeutique à cette époque. Il mêlait ces substances aux aliments, les faisait absorber à des chiens, recueillait ensuite les urines, et par l'analyse voyait quels étaient les corps qui s'éliminaient ainsi. Wœhler étudia l'iode, les carbonates alcalins, les sels de potasse, les acides oxalique et benzoïque, la rhubarbe et la térébenthine. Il retrouva ces substances dans l'urine. Il montra l'importance de ces données dans le domaine thérapeutique en citant un exemple tiré du traitement de la diathèse urique : c'était grâce à l'élimination par l'urine que les carbonates alcalins rendaient de grands services

en décomposant l'acide urique dans l'urine et en prévenant ainsi la formation des calculs, Wœhler expérimentant sur les chiens n'étudiait l'élimination qu'à l'état de santé, et cependant cette question du passage des médicaments dans les urines suscitait d'antres questions intéressantes. Les affections du rein sont fréquentes, souvent graves ; diverses substances ont été appliquées dans le traitement de ces maladies. On connaît leur action à l'état sain, mais lorsque le filtre rénal est altéré, plus ou moins imperméable, que deviennent ces substances ? Le travail de Wœhler était muet sur ces questions, mais il indiquait la marche à suivre. Toutefois, ce n'est que longtemps après que la question fut étudiée. M. de Beauvais, en 1858, étudia d'une manière générale le défaut d'élimination des substances dans le mal de Brigth.

Quinze ans plus tard M. Bouchard montrait le danger des médicaments actifs, pris même à petites doses, dans les cas de lésions rénales.

On peut donc établir trois phases distinctes dans l'étude de l'élimination des substances par le rein, trois phases, résumées par trois noms : Wœhler en 1825, de Beauvais en 1858, M. Bouchard de 1875 à ces dernières années.

Mais d'autres noms sont à citer ; d'autres observateurs avaient signalé des faits isolés qui servirent à établir des lois. Bien avant le Mémoire de de Beauvais, vers 1820, Hahn signala l'imperméabilité du rein aux odeurs dans l'albuminurie. Il s'agissait d'un goutteux qui prenait depuis longtemps de la térébenthine sans que ses urines eussent jamais l'odeur de violette habituelle. C'est, croyons-nous,

la première observation de ce genre. Bien que ce fait ait été reconnu inexact, il appelait l'attention sur le rôle des maladies du rein par rapport à l'élimination des médicaments. Rayer, dans son *Traité des maladies du rein* signala le même fait chez deux malades albuminuriques qui prirent de la térébenthine et mangérent des asperges sans que l'odeur caractéristique se retrouvât dans l'urine.

M. Corlieu signala un fait semblable à la société de médecine pratique en 1856. En 1858, de Beauvais lit son mémoire à l'Académie de Médecine : « Sur le défaut d'élimination des substances odorantes par les urines dans le mal de Brigth ». Il suffit de lire les conclusions de ce travail pour voir quelle était leur importance si elles n'avaient pas été quelque peu exagérées.

De Beauvais affirmait :

« 1° que le défaut d'élimination des substances odorantes par les urines était un signe exclusif pathognomonique du mal de Brigth.

2° qu'à défaut de l'albuminurie ou de l'hydropisie la suppression absolue du passage des odeurs dans les urines imposait à la fois, le diagnostic, le pronostic et le traitement. »

Disons de suite que cet obstacle au passage des odeurs n'est pas aussi absolu que le croyait de Beauvais. M. Straus a pu constater dans un cas de néphrite insterstielle arrivée à la période des accidents urémiques qu'après l'ingestion d'asperges, d'essence de térébenthine, on retrouvait aux urines l'odeur caractéristique. D'autres expérimentateurs ont appuyé ces conclusions.

D'ailleurs les experiences de Cl. Bernard avaient précisé le rôle du rein, au moins à l'état normal en montrant que cet organe servait à éliminer au dehors des substances qui, accumulées pouvaient produire les plus graves désordres dans l'économie. Cl. Bernard employait le curare ; il montrait qu'introduit en certaine quantité dans l'estomac d'un chien il ne produisait pas d'accidents. Cela était dû à ce que l'absorption par l'estomac étant très lente et le poison étant éliminé par l'urine au fur et à mesure de son absorption, il ne pouvait y avoir intoxication. Si ensuite, on enlevait les deux reins à ce chien, une quantité minime de curare amenait la mort par accumulation du poison que l'animal ne pouvait plus éliminer. Sur un chien témoin, de même volume, ayant les reins sains, la même quantité de curare ne produisait aucun effet. Si à son tour on lui enlevait les reins, il mourait rapidement. L'action des reins était ainsi évidente. Pour prouver que le curare était bien éliminé par le rein, chez un chien curarisé, soumis à la respiration artificielle, on recueillait les urines, on les évaporait et avec l'extrait concentré, on déterminait chez des grenouilles les phénomènes toxiques habituels du curare.

Jusqu'ici, dans le domaine pathologique, les observations avaient porté sur la non élimination des substances adorantes, mais il était plus important encore de reprendre les travaux de Wœhler et de les appliquer au domaine pathologique ; il était utile de savoir pour toutes ces substances ce qu'elles produisaient dans les cas de lésions rénales. Mais cette question présente de grosses difficultés,

sur le terrain clinique aussi bien qu'au point de vue chimique.

Les médecins anglais avaient signalé des cas où des doses minimes de médicaments très connus avaient produit des désordres graves et même la mort. Todd, en 1857, cite un cas d'empoisonnement chez un goutteux après ingestion d'une petite dose de poudre de Dower : il attribue ce fait à une lésion du rein ; la déduction était fondée, mais la preuve manquait. Les faits de ce genre devinrent de plus en plus fréquents. Au début, c'est presque exclusivement avec l'opium qu'ils sont signalés. MM. Charcot, Cornil observèrent des cas analogues soit chez des brigthiques soit chez des vieillards. En 1867, Duckworth étudia cette question avec plus de précision encore, et reprenant en partie, les expériences de Wœbler, montra que la plupart des substances éliminées par les urines, mettent beaucoup plus longtemps à traverser le rein chez les brigthiques que chez les sujets sains. Dickinson (1868) parlant du traitement de l'albuminurie, rappela les faits déjà connus et insista sur l'intolérance que présentent les malades atteints de néphrite, pour l'opium ; il cite même un cas d'intoxication après ingestion de 0,25 de poudre de Dower. Nous arrivons à la troisième période où ces notions, sur l'intolérance des médicaments, se généralisent ; les mêmes accidents sont observés avec d'autres médicaments ; les faits se précisent, des autopsies, des analyses chimiques établissent d'une façon rigoureuse ce que les premiers auteurs n'avaient fait qu'indiquer.

C'est M. Bouchard qui, en 1873, apporte de nouveaux faits d'intoxication par un autre médicament, le mercure.

Dans un premier cas, le malade après quelques jours, d'un traitement mercuriel, présente des phénomènes graves de stomatite, d'iritis et finit par mourir, l'autopsie révèle des lésions rénales avancées : dans le cerveau, dans les reins, on trouve du mercure qui, n'ayant pu s'éliminer par suite de l'altération rénale, avait déterminé la mort. Dans un autre cas, une jeune femme présente de la stomatite, avorte, puis meurt à la suite d'une simple cautérisation au nitrate de mercure. A l'autopsie on trouve deux gros reins blancs.

M. Bouchard eut le mérite de tirer de ces faits une loi générale : Il établit : « que les médicaments actifs deviennent toxiques même à petites doses dans les cas où il y a une lésion du rein ». De 1875 à nos jours, les observations de ce genre deviennent fréquentes ; les faits d'intoxication par l'opium surtout sont nombreux ; nous avons pu nous-même observer un cas semblable où une injection sous-cutanée de un centigramme de morphine, donnée par erreur, faillit amener la mort chez une malade atteinte de lésions du cœur et des reins.

Si les faits de mort sont heureusement assez rares, il est fréquent, presque la règle, que les médicaments mettent beaucoup plus de temps à s'éliminer chez les malades atteints de néphrite, d'où la nécessité pour le médecin, de donner, dans ce cas, de faibles doses, d'examiner les urines et de suspendre le médicament dès que l'élimination ne se fait plus.

Pour les iodures, l'élimination qui dure normalement de 24 à 48 heures, peut être prolongée à de 4 à 12 jours dans le cas de lésions rénales. C'est donc une certaine dose

qui tous les jonrs, s'accumule dans l'organisme et qui ponrra à un moment donné, déterminer des accidents. M. Rendn a signalé à la Société Médicale des Hôpitanx (mai 1885), cette observation : nn gramme d'iodure de potassium a suffi, chez un bomme, atteint de néphrite interstitielle méconnue, pour produire rapidement le coma et la mort.

Un antre médicament, le Jaborandi et son alcoloïde, la pilocarpine qui furent il y a qnelques années, très employées dans le traitement de l'albuminurie, produisit plnsieurs accidents graves. Notre maître, M. Dujardin-Beaumetz, en 1877 a pnblié, nn cas de mort chez une albnminurique après une injection sous-cutanée de deux centigrammes de pilocarpine. Gubler a observé nn cas semblable également suivi de mort.

L'élimination du sulfate de quinine a été soigneusement étudiée dans un travail parn en 1877, et dû à M. le docteur Cbauvet : M. Chauvet ne s'est pas contenté de signaler la présence dans l'urine du médicament observé et le retard apporté par les lésions du rein. Il a dans plnsieurs cas pesé la quantité de sulfate de quinine éliminé et a pu ainsi arriver à des résultats assez précis.

Ces conclusions sont intéressantes : chez les brigthiqnes l'élimination est le plus sonvent retardée ; le chiffre du sulfate retrouvé dans les urines albuminuriques est bien inférieur au cbiffre trouvé pour les urines normales.

Aujourd'bui que la loi de M. Boucbard est bien établie, il serait intéressant de ne plus s'en tenir aux faits généraux, mais d'étudier pour chaque médicament important les particularités de son élimiuation à l'état normal

et dans les affections du rein, de savoir avec le plus de précision possible, les quantités retenues par l'organisme dans ces différents cas.

Pour cela, il est nécessaire de recourir à des analyses chimiques minutieuses, après avoir recueilli avec le plus grand soin les urines émises. Ces recherches n'ont guère été faites que pour le sulfate de quinine. Nous avons voulu les étendre à une autre substance, presque aussi importante, l'acide salicylique. C'est un corps, très étudié depuis quelques années au point de vue chimique et thérapeutique et très discuté dans ses diverses applications.

Nous verrons qu'il peut être dangereux dans les cas de lésions rénales et qu'on a eu raison d'en rejeter l'emploi dans l'alimentation.

Notre intention première était d'étudier les principaux médicaments employés dans la thérapeutique infantile; nous voulions, comme nous l'avons fait ici, pour l'acide salicylique, chercher les particularités de leur élimination ainsi que leurs transformations successives. Il eût été intéressant de connaître jusqu'où allait la tolérance chez l'enfant pour ces médicaments; mais c'était une étude beaucoup trop longue.

Le temps nous a forcé de restreindre notre tâche, nous nous réservons de revenir sur ce sujet dans des travaux ultérieurs.

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DE L'ACIDE SALICYLIQUE, SON ACTION SUR LE REIN, A L'ÉTAT NORMAL

Plusieurs raisons nous ont déterminé à choisir l'acide salicylique pour sujet de nos recherches, de préférence à tout autre médicament, d'une importance thérapeutique égale. C'est d'abord les discussions qui ont eu lieu au sujet de l'emploi de cette substance pour la conservation des produits alimentaires. Il y a là une question hygiénique d'une importance considérable. En supposant que l'acide salicylique ait une valeur antiseptique réelle, son usage est-il ou non dangereux?

D'autre part l'acide salicylique peut se recbercher aisément. Poursuivre l'élimination des médicaments dans les urines est généralement très difficile, non senlement au point de vue chimique, mais pratiquement.

Il s'agit de recueillir les quantités d'urines des vingt-quatre heures, chercher quand apparaît et disparaît le médicament dont on étudie l'élimination, circonstances pour lesquelles on n'a généralement pas de critérium. L'apparition de l'acide salicylique dans les urines et sa disparition, peuvent, au contraire, être facilement constatées.

Nous possédons dans le perchlorure de fer un réactif

extrêmement sensible, puisqu'il permet de déceler la présence de l'acide salicylique dans un liquide, même quand il n'existe qu'au millionième.

Principales propriétés de l'acide salicylique

L'acide salicylique découvert par Piria, en 1838, forme une poudre amorphe, ou grossièrement cristallisée, de couleur blanche. Il est inodore, de saveur sucrée, puis âcre; il est très peu soluble dans l'eau ; il faut environ 300 parties d'eau pour dissoudre 2 parties d'acide salicylique ; aussi est-il souvent plus utile d'employer le salicylate de soude, beaucoup plus soluble, et qui contient environ les 4/5 de son poids d'acide salicylique (G. Sée). Il est soluble dans 2 parties 1/2 d'alcool et dans 2 parties d'éther. Il se volatilise à 140°.

Action physiologique. — L'acide salicylique est caustique; il ne doit pas être donné sous forme de poudre, car il agit alors directement sur les muqueuses qu'il irrite et ulcère, ainsi que nous avons pu le constater dans plusieurs expériences sur les animaux. Pris à hautes doses ou mal toléré, il détermine surtout des troubles du côté du cerveau et de l'appareil gastro-intestinal. Dans ces cas, on observe habituellement des bourdonnements, des sifflements dans les oreilles, de la surdité; à un degré plus avancé, de la céphalalgie, de la prostration des forces, de la titubation, ce qui peut s'appeler le salicylisme aigu, et ressemblant assez à l'ivresse quinique (Gubler);

1. Gubler, *Journal de pharmacie et de chimie*, an. 1878.
2. *Acad. des sciences*, 1879.

enfin des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ce n'est qu'à des doses massives qu'on a pu observer quelquefois des hallucinations, du délire violent, des contractions tétaniformes. L'acide salicylique absorbé subit diverses modifications dans l'organisme, nous y reviendrons plus loin. Disons, que pour Kolbe, l'acide salicylique pénêtrerait en nature dans le sang ; pour d'autres (Salkowski, Fleicher), l'acide ne pénètrerait dans la circulation qu'à l'état de salicylate de soude, et le sang ne contiendrait jamais d'acide salicylique libre. Ce qui est certain, c'est que en traitant le sang par l'éther, on n'extrait aucune substance salicylée parce que l'acide salicylique est combiné aux matières albuminoïdes.

Élimination de l'acide salicylique

Elle se fait en grande partie par l'urine ; cependant on peut le retrouver dans d'autres parties de l'organisme. C'est ainsi qu'on peut le constater dans le lait. Charles Livon et Cl. Bernard en ont retrouvé des traces dans la plupart des liquides de l'organisme ; ils ont fait à ce sujet plusieurs expériences sur les chiens.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE — Chien de 9 kg., 6 grammes salycilate de soude injectés dans l'estomac, l'œsophage lié : 2 heures après acide retrouvé dans la salive.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.—Chien 13 kg., 10 grammes sont injectés dans l'estomac ; 1 heure après présence dans la bile.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — Chien de 14 kgr., 3 grammes

salicylate sont injectés dans la veine fémorale. 1 h. 10 après présence dans la bile.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE. — Chien 18 kgr., 7 grammes salicylate de soude dans l'estomac. 4 heures après présence dans le suc pancréatique.

— Cobaye 500 gr., 0g.,02 injectés sous la peau: 1 heure après, présence dans le lait. Les matières fécales contiennent également de l'acide salicylique.

Ch. Livon et Cl. Bernard ont également trouvé l'acide salicylique dans le liquide céphalo-rachidien; ils expliquent ainsi l'action de l'acide salicylique sur les centres nerveux et les phénomènes tétaniques observés dans certains cas.

En injectant de 0g.,02 à 0,10 cent. de salicylate de soude dans le liquide céphalo-rachidien, ils obtenaient tous les phénomènes de l'intoxication par l'acide salicylique. Ils avaient eu soin de retirer une quantité de liquide égale à la substance injectée pour éviter les phénomènes de compression.

M. Oulmont l'a retrouvé dans la sérosité des vésicatoires. Donné à des nourrices, l'acide salicylique se retrouve dans l'urine des nouveaux-nés 40 minutes après son ingestion. Il a été recherché dans les eaux de l'amnios, où on n'a jamais pu constater sa présence. Mais les quantités d'acide salicylique ainsi retrouvé sont insignifiantes; l'urine sert presque exclusivement à l'élimination de l'acide. Il résulte, en effet, des expériences précises de Feser et Friedberger (1), sur le chien, que l'urine à elle seule, contient 67 0/0 de l'acide ingéré, le reste étant décomposé ou passant dans les matières fécales.

1. Analysé dans *Journal de pharm.*, T. XXIII, année 1876.

Action de l'acide salicylique sur les urines et sur le rein à l'état normal

Volume des urines. — Pour la plupart des auteurs, l'acide salicylique a une action diurétique très marquée ; c'est ainsi que chez les malades, soumis à ce médicament et dont les reins sont sains, l'urine atteint souvent 2400 à 2500 grammes.

Pour Gubler, il y a toujours diurèse à l'état sain, dans les maladies générales légères, ou locales, étrangères au rein. C'est l'opinion admise par M. Hénocque (1).

Hubert (*Arch. für Klin. méd.*, T. LXI, 1887) a établi par des statistiques précises, les propriétés diurétiques de l'acide salicylique.

1° Dans rhumatisme articulaire augm. de l'urine constatée

dans	89 cas	0/0.
diminution	8	0/0
état stationnaire	2 1/2	0/0

La moyenne de l'élévation diurétique fût pour 19 cas de 578 grammes.

2° — Fièvre typhoïde, diurèse dans 5 cas sur 8.
3° — Phthisie, id 65 cas 0/0
4° — Asystolie, id dans 4 cas

Augmentation en même temps des matériaux solides dissous dans l'urine.

Les auteurs qui ont nié cette diurèse, n'ont pas su faire la distinction des cas où le rein était ou sain, ou malade. Nous citons par pure curiosité les résultats de

1. *Dict. Dechambre*, art. *salicylique*.

Randol (1), qui aurait appliqué le salicylate de soude au traitement de la polyurie et obtenu plusieurs cas de guérison. Plns récemment, M. Bouchard (2), chez un adulte bienportant, a recueilli et analysé les urines peudant 36 jours, dont 9 pendant lesqnels le salicylate de soude fut donné à dose quotidienne de 4 gr. Il conclut que ce médicament n'a pas sensiblement modifié la quantité des urines, si l'on tient compte du liquide ingéré en même temps.

La plupart de nos malades, soumis au régime lacté pendant l'expérience, ont absorbé la même quantité de liquide, et dans tous les cas, nous avons nettement observé de la diurèse. Nous croyons donc pouvoir conclure que l'acide salicylique augmente toujours la quantité d'urine, quand le rein est sain. C'était l'opinion de Gubler : « l'acide salicylique, dit-il, est un excitant des glandes rénales, augmentant le flux urinaire, quand les organes sont sains ; mais pouvant aussi tarir la sécrétion avec des organes malades. »

Densité. — La densité baisse généralement avec la quantité d'urine émise.

Couleur. — Très variable d'aprés les auteurs. Gubler a remarqué que l'urine des sujets, soumis à de fortes doses, prenait, après deux ou trois jours, une couleur brune semblable à l'eau de goudron, à l'infusion de café, qui serait due à la présence de l'acide pyrocatéchique ou de l'acide carbolique. D'autres autenrs ont attribué cette couleur à une hématurie, provoquée par l'action de l'acide salicy-

1. *Médical new.* an. 1888.
2. Travail inédit cité dans Th. Blanchard, 1879.

lique sur le rein. Mais l'examen microscopique n'a jamais révélé la présence du sang; d'ailleurs, cette coloration n'est pas constante. Pour notre part, nous ne l'avons pas remarquée.

Pour quelques auteurs, la quantité d'urée diminuerait sous l'influence de la médication salicylée, M. Bouchard (Travail inédit, cité ci-dessus) aurait constaté une diminution de 16 p. 0/0 en 24 heures.

C'est l'opinion de M. Marrot (1). Par contre, MM. Lecorché et Talamon (2) ont constaté, dans le rhumatisme articulaire aigu, que l'urée et l'acide urique subissaient immédiatement une hausse énorme, après l'ingestion du salicylate de soude. Cette hausse se montre, en général, dans les 24 premières heures; elle est quelquefois retardée de 40 à 72 heures. Elle dure de 3 à 4 jours, puis succède une baisse progressive, ramenant le chiffre de l'urée et de l'acide urique à la normale ou au-dessous.

Cette question a été très bien exposée par M. Bruneau (3), qui a montré dans plusieurs tableaux, que, si l'on tenait compte de la quantité d'urine, non par litre, mais par 24 heures, il y avait toujours augmentation de l'urée. Salomé (4) a étudié sur lui-même l'influence du salicylate de soude sur l'élimination de l'azote et de l'urée. Il conclut que les petites doses n'augmentent pas la quantité d'azote éliminée; les fortes doses, au contraire augmentent cette quantité; mais à la suite, il se produit dans l'élimination une réduction compensant cet excès.

1. *Arch. de méd.*, février 1879.
2. *Revue de méd.*, mars 1880.
3. *Th. Pharm.*, Paris, 1880.
4. *Wien. méd. Journ.*, 1885.

L'élimination de l'urée diminue légèrement sous l'influence de l'acide salicylique à faible dose. Elle augmente d'abord, pendant une courte période, avec de fortes doses, mais diminue ensuite pendant longtemps. L'auteur est arrivé aux mêmes résultats chez le chien. Dans nos expériences, nous avons toujours trouvé une augmentation marquée de l'urée, retrouvée après ingestion d'acide salicylique. Les expériences suivantes, relatives à ces variations, ont toutes été faites par nous au laboratoire de M. A. Gautier, sur des personnes, appartenant au service de M. Dujardin-Beaumetz.

Quantité d'urée et d'acide urique éliminée avant et après l'ingestion d'acide salicylique :

	Avant l'a. s.		*après l'a. s.*	
	Urée	acide urique	urée	acide urique
1 (Exp. XI).	46,16	1,00	65,31	1,31
2 (Exp. X).	19,21	0,66	31,20	1,05
3 (Exp. IX).	21,13	0,90	35,86	1,31
4 (Exp. XII).	38,43	1,10	63,025	1,42
5 (Exp. XXVIII).	11,272	0,293	27,931	0,748

Nous voyons par ces nombres qu'il y a augmentation de l'urée et de l'acide urique.

Acide phosphorique. — Tous les auteurs signalent l'augmentation des matières solides, après l'absorption de l'acide salicylique. M. Bouchard a noté une augmentation du poids total des matières solides de 19 0/0, défalcation faite du poids du sel ingéré. Cette augmentation serait due surtout à l'élévation du chiffre des matières solides :

la quantité des phosphates et des matières colorantes reste, ponr lui, à peu près la même.

MM. Lécorché et Talamon (*loc. cit.*) ont noté nne augmentation de l'acide phosphorique, qui s'élève en même temps que l'nrée et l'acide urique ; augmentation qui persiste plus longtemps pour l'acide phosphorique.

Nous trouvons les mêmes résnltats que ces derniers auteurs :

Voici les chiffres de nos expériences :

Acide phosphorique, en 24 heures.

Mêmes urines que ci-dessus :

	Avant	après a. salicylique.
1	2,70	3,36
2	1,11	2,50
3	2,59	3,34
4	4,65	4,95
5 (Albuminurique) . .	0,84	1,50

Transformations subies dans l'organisme : action sur le rein

L'acide salicylique absorbé, subit diverses transformations dans l'économie, dont la principale a été découverte en 1856 par Bertagnini (1) : sa transformation en acide salicylurique.

1. *Il novo Cimento*, t. I, p. 363 et *Annales de Chimie et physique* (tome XLVII, p. 178).

D'après Byasson (1), la plus grande partie de l'acide salicylique est éliminée soit en nature, soit à l'état de salicylate de potasse ; le reste est transformé en salicine, optiquement inactive, en acide salicylurique et probablement en acide oxalique.

La salicine s'élimine en nature et avec ses propriétés optiques, dans les quelques heures qui suivent son ingestion.

Pour nous, l'acide salicylurique existe toujours dans les urines des personnes soumises au traitement salicylique. Nous pensons avoir le premier dosé la quantité de cet acide éliminé, par rapport à l'acide salicylique absorbé et éliminé.

En suivant la méthode indiquée par M. le professeur Gautier, nous en avons trouvé des quantités variant, suivant les cas, de 15 à 30 0/0 de l'acide salicylique éliminé.

Quant à l'acide oxalique, la réserve de Byasson était justifiée.

Dans trois cas différents, nous avons, aidé de M. le Dr Fauconnier, chef des travaux chimiques de la Faculté, recherché la quantité d'acide oxalique retrouvée dans l'urine après injection d'acide salicylique.

Nous n'en avons jamais trouvé que des traces insignifiantes.

Action sur les éléments du rein.

L'acide salicylique a une action directe sur le rein, dont il augmente la sécrétion ; il semble agir à la manière du nitrate de potasse, en produisant une excitation de l'organe. Mais est-il capable par lui-même de déterminer des lésions rénales persistantes ?

1. *Journal de pharmacie*, t. XXVII, an. 1878.

Des auteurs allemands, Baëlz, Schultze, Fiedler (1) auraient trouvé dans plusieurs cas de la desquamation des tubes urinifères, de l'albuminurie passagère, de l'hématurie et même des néphrites aiguës, par l'usage de l'acide salicylique à hautes doses, chez des animaux.

Ces faits sont discutables.

Blanchier, dans plusieurs expériences, a tué des chiens par de fortes doses d'acide salicylique, sans trouver de lésions des organes, ni surtout des reins. Nous-même avons fait plusieurs recherches à ce sujet. Nous avons empoisonné plusieurs lapins avec de l'acide salicylique ; les reins ont été soigneusement examinés, l'examen histologique a été pratiqué sans qu'on trouvât aucune lésion. Il est probable que l'acide salicylique produit une irritation, une suractivité circulatoire dont on ne retrouve plus de traces après la mort.

Chez l'homme, nous n'avons jamais trouvé d'albumine après l'ingestion d'acide salicylique, quand il n'en existait pas avant.

Nous pouvons donc dire, que même avec de hautes doses, l'acide salicylique ne produit pas de lésions profondes, durables du rein, au moins au début. En est-il de même, quand de hautes doses, insuffisantes cependant pour amener la mort, sont continuées longtemps?

C'est ce qu'il est difficile de dire ; en tout cas, ces lésions ne se produiraient que longtemps après le début de l'intoxication.

1. Cité par Blanchier, thèse Paris, 1879

Élimination de l'acide salicylique par l'urine chez l'adulte à l'état sain. Début de l'apparition. Durée totale.

L'acide salicylique passe rapidement dans les urines à l'état sain. Le moment de l'apparition diffère un peu suivant les auteurs, ce qui tient, nous le verrons, à plusieurs causes. Pour M. Hayem, le médicament se retrouverait dans l'urine 8 minutes après l'ingestion (M. Hayem n'indique pas la dose administrée). La durée totale de l'élimination, encore peu connue, d'après lui, varierait de 24 à 48 h. pour une seule dose ; de 68 à 72 pour plusieurs. D'après M. Hénocque (*loc. cit.*) l'élimination durerait 20 heures environ. Dans un cas d'exstrophie de la vessie, il a obtenu la réaction de l'acide salicylique 8 minutes après l'ingestion stomacale.

Byasson (1) pour une dose de 3 grammes constate l'apparition 25 minutes après. L'élimination dure 35 à 40 heures.

Pour M. G. Sée, début de l'élimination 10 minutes après.

M. Chauvet (*loc. cit.*): l'élimination complète de 2 grammes dure environ 43 heures.

Les chiffres sont donc variables suivant les auteurs ; ces divergences tiennent à plusieurs causes ; d'abord, la durée est variable suivant la quantité absorbée ; d'autre part, il n'est pas toujours facile chez l'homme de saisir le moment précis où le médicament apparaît et disparaît. Voulant étudier l'élimination à l'état sain et à l'état pathologique, il nous importait d'avoir des chiffres aussi exacts

1. *Journal de pharm.*, T. XXVII, 11/78.

que possible. Pour cela nous avons administré la même dose, soit un gramme, recueilli les urines toutes les 5 minutes, au début, pendant la première 1/2 heure ; et toutes les heures lorsque nous supposions l'élimination près de cesser.

L'élimination finie, nous avons continué les recherches à plusieurs reprises le jour suivant et le surlendemain pour éviter toutes causes d'erreur. Nous mettions quelques gouttes de l'urine à examiner dans un verre de montre, et nous faisions agir lentement le perchlorure de fer, pour saisir la réaction.

Exp. I (1). — Lh..., Charles, 42 ans, ataxie, salle Chauffart, 7.

Le 16 nov. — 1 gr. a. salicyl. Urines normales.

Début de l'éliminat. : 15 m. après.

Durée totale : 36 h.

Exp. II. — R..., 18 ans, ictère catarrhal. convalescent, salle Beau, 9, 16 nov. 1 g. ac. salicyl. Urines normales.

Début de l'élim. : 10 m. après.

Durée totale : 38 h.

Exp. III. — Cr..., 51 ans, embarras gastrique, guéri, salle Chauffard, 21, 15 nov. 1 g. ac. salic. Urines normales.

Début d'élim. : 10 m.

Durée totale : 40 heures.

Exp. IV. — Le n. Dés..., 23 ans, rhumat. blennorrh. bien portant, salle Chauffard, 25, 20 nov. 1 gr. ac. salicyl. Urines normales.

1. Toutes ces recherches ont été faites dans le service de notre maître, M. Dujardin-Beaumetz, à l'hôpital Cochin.

Début de l'élim. 20 m. après.

Durée totale : 36 heures.

Nous pouvons conclure, que chez l'adulte, à l'état sain, pour une dose de 1 gr. d'acide salicylique :

1° le début de l'élimination se fait entre 10 et 20 minutes, soit **15** m., chiffre moyen.

2° La durée totale de l'élim. varie de 36 à 40 h., soit **38** h., chiffre moyen.

Toutes les fois que pour cette dose, la durée ci-dessus, sera sensiblement augmentée, il y aura lieu de supposer un trouble quelconque (Lésions du rein ou autres).

Importance de la voie d'introduction. — Dans les expériences ci-dessus, l'acide salicylique a été donné par la bouche, mais la voie choisie pour l'introduction du médicament ne paraît pas avoir une grande influence sur le début et la durée totale de l'élimination par l'urine. Chez l'homme nous avons donné successivement l'acide salicylique par la bouche et par la méthode hypodermique, sans grande différence à ce point de vue.

On sait qu'un grand nombre de médicaments absorbés par la bouche, sont arrêtés par le foie où ils subissent soit une sorte d'emmagasinement, soit diverses modifications. Pour l'acide salicylique, il n'en n'est pas ainsi, les résultats concordent ici avec ces idées théoriques. — Citons quelques-unes de nos expériences :

Exp. V. — Br..., Louis, 55 ans, considéré comme bien portant, salle Chauffard, 20.

16 décembre, à 11 h. matin, 1 gr. Acide salicylique *par la bouche* dans de l'eau sucrée.

Début de l'élim. après 10 m., traces, — 15 m., net, — 20, 25 m., idem.

Durée totale : Elimination finie dans la nuit du 17 au 18, entre minuit et 2 h., du matin, soit 38 à 39 heures.

Même malade. — 19 décembre, 3 h., soir, *injection sous-cutanée*, 1 gr. A. S., dissout dans eau alcoolisée.

Début de l'élim. : après 15 m. 0, — 20 m., très net.

Durée totale : finie dans la nuit du 20 au 21, entre 10 h. soir et 5 h. matin, soit en moyenne, vers 1 h., matin.

Durée : 36 heures environ.

On voit qu'il n'y a guère de différence, ni pour le début, ni pour la durée totale, par les deux voies (stomacale et hypodermique), employées chez le même individu.

De même chez les animaux :

Exp. VI. — Lapin blanc, poids 2,320 g.

A — 11 octobre. — On fait prendre par voie buccale 0,20 cent. acide salicylique.

Début de l'élimination : 15 minutes après.

Durée totale : 26 heures.

Urine très épaisse, sans albumine.

B — Même jour. Lapin noir et blanc, 3,220 gr.

Injection sous-cutanée de 0,40 salicylate sonde.

Début d'éliminat. 15 m. après environ.

Durée totale : ?

C — Même jour. Lapin gris, 3,500 gr.

3 h. soir, 0,50, salicyl. soude en lavement.

3 h. 15, présence très nette dans l'urine.

Les caractères de l'élimination sont donc les mêmes, quelle que soit la voie employée.

Nous nous sommes demandé ensuite quelle influence les divers médicaments absorbés contemporainement, pouvaient avoir sur l'élimination de l'acide salicylique et son action sur le rein.

Nous avons pris des alcalins et des acides.

Nous donnons ces expériences sans vouloir en tirer des conclusions.

Exp. VIII. — Le nommé X..., 23 ans, salle Chanffard, 23. Rhumat. blennorrh. passé à l'état chronique. Reins sains.

20 nov. — prend 1 g. d'ac. salicyl. dans de l'eau sucrée.

Début de l'éliminat. 10 m. après.

Durée totale, 36 h.

Quantité d'urine. 2.010 pour 36 h.

23 nov. — Même dose d'a. salicy. avec bicarbonate de soude. 2 gr.

Début de l'élim. 15 m. (léger retard sur l'obs. ci-dessus).

Durée totale, 46 h. (plus longtemps que ci-dessus)

Quantité d'urine : 3.000 g. p. 46 h.

27 nov. — Même dose d'ac. salicy. avec: sirop tartrique 60 gr.

Début de l'élim. 50 m. après (retard notable).

Durée totale, 30 heures.

Quantité d'urine. 3.750 pour ces 30 h.

Exp. VIII. — L'usage des opiacés ne paraît pas avoir d'influence. Chez un homme âgé de 44 ans, salle Beau, n° 14, atteint de sclérose en plaques, à qui l'on injecte, tous les jours, depuis quelque temps, 2 cent. de chlorhydrate de morphine.

— Nous trouvons après ingestion d'un gr. ac. salicylique :

Début d'éliminat. 10 m. après.

Durée totale. 36 heures.

Urine. 2.000 pour ces 36 h.

Recherches quantitatives relativement à l'élimination rénale de l'acide salicylique.

La quantité d'acide salicylique, éliminée par l'urine, ne paraît pas avoir été recherchée jusqu'ici chez l'homme, du moins, à notre connaissance.

Ces expériences ont été faites chez le chien ; Feser et Friedherger ont trouvé que l'urine contenait 67 0/0 de l'acide ingéré. D'autres expérimentateurs ont trouvé des quantités variant entre 60 et 65 0/0.

Ayant voulu faire les mêmes recherches chez l'homme, nous avons eu recours à la bienveillance de M. le professeur Gautier, qui nous a éclairé de ses conseils, et nous a guidé dans la partie chimique de ce travail, faite à son laboratoire. Nous lui en exprimons, ici, toute notre gratitude, ainsi qu'à M. le docteur Fauconnier, chef de son laboratoire, qui a bien voulu nous aider dans nos études.

Nous nous sommes tout d'abord proposé de trouver une méthode permettant de doser exactement l'acide salicylique contenu dans une urine. A cet effet, nous avons dissous un poids connu d'acide salicylique (1 gr.) dans une quantité donnée d'urine (1000 gr.) et nous avons ensuite cherché à le doser par la méthode suivante :

1° Un essai préalable nous permettait de mesurer l'acidité totale de l'urine normale ;

2° Un essai analogue, répété sur l'urine salicylée, nous donnait, par différence, le poids de l'acide salicylique introduit dans cette urine. Tous nos essais nous ont permis de retrouver ainsi la totalité de l'acide salicylique introduit.

La même méthode appliquée à l'urine d'un malade an-

quel nous avons fait ingérer une quantité connue d'acide salicylique, nous permettait de rechercher dans cette urine, par la méthode des liqueurs titrées, la totalité de l'acide salicylique passée dans ces urines. Elle résultait de l'acidité totale, diminuée de l'acidité normale titrée avant et après l'ingestion chez le même sujet.

On retrouve ainsi, en moyenne, de 70 à 80 0/0 de la quantité de l'acide ingéré. Nous pouvons déjà conclure de ce fait qu'une partie de l'acide salicylique ou ne passe pas dans l'urine, ou qu'elle doit être transformée, pendant son passage à travers l'organisme, en une substance autr que l'acide salicylique et salicylurique, qui a même capacité acide. Ces premières expériences donnent raison aux conclusions citées ci-dessus de M. Byasson. Mais nous avons pensé, qu'il y aurait aussi intérêt à connaître exactement la proportion d'acide salicylique, qui dans les diverses conditions de santé ou de maladie, se convertit à travers l'économie en acide salicylurique. Après quelques tâtonnements, nous nous sommes arrêté, pour cette recherche, à la méthode suivante :

L'urine totale, contenant l'acide salicylique, a été évaporée au bain-marie jusqu'à réduction au 1/5. Le résidu refroidi, acidulé avec de l'acide phosphorique (1) liquide, pour mettre en liberté les acides salicylique et salicylurique, a été épuisé par l'éther, jusqu'à ce que le perchlorure de fer ne donne plus la coloration violette, caractéristique de l'acide salicylique.

L'éther recueilli, a été distillé, et le résidu, repris par l'eau bouillante, a été divisé en deux parties égales, A et B.

1. L'acide acétique ne suffit pas.

Un dosage acidimétrique, effectué sur la portion A, nous donne la somme des acides normaux, salicylique et salicylurique.

La portion B est chauffée à 140°, jusqu'à ce qu'elle ne perde plus de poids.

Cette opération a pour but de volatiliser la totalité de l'acide salicylique (1). Un dosage acidimétrique, effectué sur le résidu de cette opération, nous donne la somme des acides normaux et salicylurique. La différence entre les résultats fournis par A et B, représente l'acide salicylique. D'autre part, nous avons déterminé par des essais préalables, les acides normaux fournis à l'urine normale, en opérant exactement dans les mêmes conditions qu'au moment du dosage des acides salicylique et salicylurique; nous possédions, par conséquent, tous les éléments du calcul.

Nous avons recherché, en suivant cette méthode indiquée par M. le professeur Gautier, quelle était la quantité d'acide salicylique rendue par les urines pour une dose donnée, d'abord dans les urines normales. Nous indiquons, pour chaque expérience, dans les tableaux suivants, la quantité éliminée d'acide salicylique et d'acide salicylurique. Ces expériences permettent de résoudre cette question: si sur des individus différents, à une même dose, correspondait toujours une même quantité éliminée.

Exp. IX. — Le nommé Lh..., Charles, âgé de 42 ans, employé.

1. Bertagnini a démontré que jusqu'à 170°, l'acide salicylurique n'est nullement volatilisé ou altéré (*loc. cit.*, p. 179).

Entré le 6 octobre, salle Chauffard, 7.

Ataxique. État général bon. Pas de troubles urinaires, ni rénaux.

Urines normales des 24 heures.

Qu. : 1500 gr.
D. 1020.
R. Acide, ni sucre ni albumine.

Le 13 novembre. — Prend acide salicylique, 1 gr. en potion.

Durée de l'élimination 36 h. (temps normal).

Urines : quantité en ce temps 2.030 gr.

Acide salicylique retrouvé :

A. salicylique 0,74 }
A. salicylurique 0,06 } = 0,80, soit 80 0/0

Exp. X. — Le nommé Dès..., 23 ans, maçon, salle Chauffard, 25.

Rhumat. blennorrhagique, guéri, avec raideur de la main. Bien portant.

Urines normales de 24 heures : 1520 gr. D. 1.018. R. acide.

Pas d'albumine.

Le 15 décembre. — Acide salicylique, 1 gr. en potion.

Durée de l'élimination 30 h. (rapide).

Urines des 30 h. Qu. : 2.040.

Acide salicylique retrouvé :

— 0,64 }
— salicylurique 0,20 } 0,84, soit 84 0/0.

Exp. XI. — Salle Bean, n° 9, homme de 23 ans, atteint d'ictère catarrhal.

Considéré comme guéri.

25 novembre. — Urines des 24 heures.

Qu. : 2.000 gr. Albumine 0.

Prend acide salicylique, 1 gr. en potion :

Élimination en 38 heures (normale).

Urines pendant ce temps :

Qu. : 3.000 gr.

Acide salicylique retrouvé dans l'urine :

— 0,45 }
— salicylnrique 0,15 } 0,60, 60 0/0.

60, 0/0, chiffre plus faible que ci-dessns. Mais le malade a été atteint d'ictère, affection qui retentit sur le rein, et bien qu'il semble guéri, il se peut que le rein ne soit pas encore revenu à son état normal.

Exp. XII. — Cr..., 32 ans, salle Chauffard, 10.

Dyspepsie. Urines normales. Régime lacté.

Urines des 24 heures. Qu. : 2.300.

Albumine 0.

Prend acide salicylique, 1 gr.

Élimination totale en 40 heures.

Urines en ce temps :

Qu. : 4,100 gr.

Acide salicylique retrouvé :

— 0,46 }
— salicylurique 0,06 } 0,52.

Soit 52 0/0, chiffre faible.

Exp. XIII. — Le nommé, Fr..., 52 ans, salle Chanffard, 9.

Cirrhose atrophique à marche lente, déjà ponctionné deux fois.

Ascite modéré.

Reins fonctionnant bien : Considéré comme sain du côté rénal.

Urines des 24 heures. Qu. : 2.000 gr. R. Acide.

Albumine, 0.

17 novembre :

Prend 1 gr. acide salicylique en potion.

Pendant l'expérience, le malade reste couché, et soumis au régime lacté absolu.

Début d'élimination, après 20 m., traces dans l'urine.

Durée totale 40 heures.

Urines pendant 40 heures.

Qu. : 7,500 (soit 3,500 pour 24 h.), donc augmentation notable).

Acide salicylique éliminé.

—	0,58	0, 84, soit 84 0/0.
— salicylurique	0,26	

Chez ce malade, dont les reins fonctionnent bien, la maladie du foie n'a apporté aucun trouble à l'élimination.

Exp. XIV. — Même individu que dans exp. I, salle Chauffard, 7.

Le 6 novembre 1888. — Prend dans une potion :

Acide salicylique 1 gr.

Chlorhydrate de morphine, 0,03 cent.

Début d'élimination : 40 m. après ingestion (donc retard).

Durée totale : 38 heures.
Quantité d'urines en 38 heures : 2.000 gr.
Quantité éliminées.

Acide salicylique 0,64 } soit 76 0/0.
— salicylurique 0,12

Exp. XV. — Même malade que dans exp. XI, salle Beau, 9.
Le 4 novembre. — Prend en potion acide salicylique 1 gr.
Sirop tartrique 40 gr.
Début d'élimination 10 m. après.
Durée totale 32 heures.
L'élimination se fait donc plus rapidement.
Quantité d'urine, 3. 100 gr.
Médicament retrouvé.

Acide salicylique, 0,87. } Soit 87 0/0.
Acide salicylurique non cherché.

La quantité d'acide salicylique passée dans les urines, soit à l'état d'acide non altéré, soit à l'état d'acide salicylurique, et retrouvée par nous, peut donc être évaluée à 75 pour 100 de la quantité d'acide absorbée, chez des individus dont le rein fonctionne bien : pour 1 gramme donné, les proportions relatives d'acide salicylurique rendu, ont été les suivantes :

Premier cas, sur 0,80 éliminé :

Acide salicylique 0,74 } Soit 8, 0/0 d'acide salicylurique.
Acide salicylurique 0,06

Deuxième cas, pour 0,84 éliminé :

Acide salicylique 0,64 } Soit 31 0/0 id.
Acide salicylurique 0,20

Troisième cas pour 0,60 éliminé :

Acide salicylique 0,45 }
Acide salicylurique 0,15 } Soit 33 0/0. id.

Quatrième cas, pour 0,52 éliminé :

Acide salicylique 0,46 }
Acide salicylurique 0,06 } Soit 13 0/0. id.

La quantité d'acide salicylurique éliminée, est donc très variable suivant les cas ; on ne peut établir de proportions, même approximatives. Dans ces observations, la quantité d'urine rendue a toujours été augmentée sous l'influence de l'acide salicylique.

CHAPITRE II

ÉLIMINATION SUIVANT LES DIFFÉRENTS AGES, ENFANT, VIEILLARD

Chez les enfants l'activité rénale est très grande. Tandis qu'un adulte excrète en vingt-quatre heures 30 grammes d'urée, un enfant de 8 à 10 ans en excrète, dans le même temps 13 grammes. En tenant compte du poids, on trouve que 1 kilogramme d'adulte correspond en vingt-quatre heures à 0,420 d'urée, tandis que 1 kilogramme d'enfant correspond dans le même temps à 0,810. De même la quantité d'urine excrétée par l'enfant en vingt-quatre heures, est plus considérable que chez l'adulte, par rapport à son poids. Aussi les médicaments, à la condition qu'ils soient proportionnés à ce poids, doivent-ils plus rapidement apparaître dans l'urine. C'est du moins, ce que nous avons trouvé pour l'acide salicylique :

Exp. XVI. — Le nommé C..., Edmond, âgé de 8 ans, très bien portant, salle Chauffard, n° 27, pèse 25 kilogrammes.

Urines normales des 24 heures, 750 grammes D. 1.012. R. acide. Albumine 0°, prend 0,50 centigrammes, acide salicylique en potion.

(Nous faisons uriner l'enfant toutes les 3 minutes).

Début de l'élimination après 9 minutes.

Durée totale = 19 heures.

Urines des 24 h. : Qu. = 2.509.

Médicament retrouvé :

Acide salicylique 0,30 {
Acide salicylurique 0,15 { 0,45, soit 90 0/0.

Remarquons chez cet enfant : 1° la rapidité avec laquelle s'est faite l'élimination ; 2° la grande quantité d'acide salicylique retrouvée dans l'nrine, 90 pour 100, c'est la plus grande qne nous ayons jamais trouvée.

Chez le vieillard, les lésions rénales sont très fréquentes ; tantôt elles sont manifestes mais, plns sonvent encore elles passent inaperçnes.

Ce sujet a été très étudié de nos jours. Citons les travaux de M. Ballet (*R. de med.*, 1881), Duplaix, Launois (Thèse 1885). C'est ainsi que chez le vieillard le poids moyen dn rein est de 102 gr., au lieu de 170 (Demange et Sadler). L'atrnphie est donc presque constante. La capsule du rein est adhérente, sa couleur jaune ; snr une coupe longitudinale, on constate : l'atrophie de la snbtsance corticale, souvent de l'athérome des artères rénales. Le rein est atteint de néphrite interstitielle diffuse (Ballet), analogue à la néphrite des goutteux et des saturnins. La sécrétion urinaire n'est pas moins troublée (Brousse) (1) :

Elle est diminnée chez le vieillard en quantité et dans ses divers éléments.

Les analyses de Roche, snr 20 sujets de 55 à 78 ans, lui ont donné les moyennes ci-dessons :

Densité 1020.

	Urée	Chlore	A. phosphorique
Pour 24 h.	— 12,693	6,339	1,388
Par litre.	— 11,35	5,515	1,368

Tandis que, d'après M. Bouchard, les chiffres moyens pour 24 heures, chez l'adulte, sont les suivants :

1. Th. d'agrégation, 86.

Qu. 1350.
D. 1019.
Chlore 6 à 7 gr.
Urée : 19 à 24 gr.
Acide phosphorique : 3, 25.

On peut donc conclure, avec Roche, que chez le vieillard : 1° La quantité d'urine est diminuée de 1/6, celle de l'acide phosphorique des 2/3. Le chlore ne varie pas. La densité est peu changée. Ces faits ont été confirmés par les recherches de M. Brousse (1886).

On conçoit, dans ces conditions, que l'absorption de certains médicaments peut être extrêmement dangereuse chez le vieillard. On a souvent observé des accidents avec le salicylate de soude. M. Bouchard (1) a vu un état comateux très grave, après l'administration de 4 grammes de salicylate de soude chez un vieillard de 71 ans. Ce malade présentait une rétraction excessive des reins, quoique on n'eût jamais trouvé d'albumine dans l'urine.

Dans nos observations nous avons souvent trouvé des troubles de l'élimination à cet âge

Élimination chez le vieillard.

Exp. XVII. — La nommée Br..., salle Briquet, 15, sans profession, 75 ans.

Urines des 24 h. Q. : 1,800 gr.
D. 1,020.
R. Acide
Ni sucre albumine.

1. *Exposé des titres scientifiques*, 1879.

Pas de lésions rénales probables : cependant est emphysémateuse :

29 août. — 1 gr., acide salicylique, en potion, par la bouche :

Début de l'éliminat. : 40 m. après injection.

Durée totale 29 à 30 h.

Urines pas modifiées.

Exp. XVIII.—La nommée X..., marchand des quatre saisons, âgée de 83 ans, encore robuste, pas de maladie :

29 août. — A 3 h. 35, soir, prend 1 gr. ac. salicylique en potion, par la bouche.

Début d'éliminat. : 40 m. après injection.

Durée totale 28 h. 30.

Urines. ? : pas indiqué.

Exp. XIX. — X..., 65 ans, salle Briquet, n° 5.

Urines normales. Cependant est très athéromateuse.

21 septembre. — 1 gr. acide salicylique en injection hypodermique.

Début d'élim. : 20 m. après injection.

Durée totale : 35 h.

Augmentation de la quantité d'urine, pas d'autres modifications.

Même malade :

27 septembre. — Prend 1 gr. acide salicylique en potion.

Début d'éliminat. 1 h. environ après injection :

Durée d'éliminat. 44 à 46 heures.

Exp. XX. — La nommée X..., 80 ans, salle Cochin, n° 14.

Entrée pour une contusion de la hanche.

Va bien : mais est très athéromateuse.

22 septembre. — Urines de 24 h. Qu. : 1,540 gr. D. 1,012. R. acide.

Albumine 0.

Le 23 septembre. — Injection hypodermique de 0,50 cent. d'acide salicylique.

Urine examinée toutes les 10 minutes.

Début de l'élimination 1 heure après injection.

Durée totale, 70 à 72 h.

Quantité des urines, reste à peu près la même les 2 premiers jours, augmente de 800 gr. le troisième jour.

Chez cette femme très âgée, dont le rein était certainement altéré, on voit que l'élimination, même avec une faible dose, a été retardée, et a duré près du double du temps habituel. Avec des doses aussi petites, mais prolongées, elle eût certainement présenté des accidents.

D'après ces observations, chez les vieillards qui ne présentent pas d'altérations rénales évidentes, on peut donc établir deux classes : chez les uns l'élimination se fait bien, chez les autres (voir l'observation XX) il y a des troubles notables dans l'élimination. Et cela avec des doses insignifiantes. On pourrait donc craindre des accidents, si ces doses étaient continuées, pendant des semaines et des mois. De plus, dans ces observations, il eût été intéressant de savoir la quantité d'acide salicylique éliminée; elle eût été probablement inférieure à la quantité éliminée par l'adulte sain. Nous signalons nous-même cette lacune, qui tient à ce que que nous n'avions pas alors à notre disposition le moyen de faire cette analyse quantitative. Par contre, pour toutes les observations suivantes, nous indiquons les quantités éliminées.

CHAPITRE III

ÉLIMINATION DANS LES MALADIES DU REIN

A. *Polyuriques.* — La polyurie est liée le plus souvent à une altération nervense, ou à une maladie des reins. Les polyuriques, dont l'activité rénale est excessive, ont, en général, une grande tolérance pour les médicaments.

Il semble que chez eux ces substances n'aient pas le temps d'agir sur les tissus et soient presque aussitôt éliminées. C'est ainsi que nous voyons Trousseau donner aux polyuriques 30 gr. et plus d'extrait de valériane. Notre maître M. Dujardin-Beaumetz nous signalait également le fait d'un polyurique, qui pouvait absorber près d'un demi-litre d'eau-de-vie, sans présenter aucun phénomène d'ivresse. Feser et Friedberger (*loc. cit.*) ont remarqué que les herbivores supportaient sans inconvénient de plus hautes doses d'acide salicylique que des carnivores du même poids. Pour ces auteurs, cette différence d'action de l'acide salicylique, tient à la plus rapide élimination de ce corps par les reins, chez les herbivores, qui urinent plus.

Exp. XXI. — X..., 45 ans, comptable, salle Beau, 25, est déjà depuis 3 mois dans le service.

Polyurie, 4 à 6 litres par jour, pas de sucre.

A suivi divers traitements qui ont abaissé la quantité d'urine, nnage d'albumine intermittent, bruit de galop.

15 novembre. — Urines de 24 h. Q: 3,500, pas d'albnmine.

Le jonr suivant acide salicylique 1 gr. en potion.

Début de l'élim. : 20 m. après.

Durée totale : 40 h.

Quantité d'nrine : 6 litres.

Acide salicylique retrouvé : 0, 84, soit 84 0/0.

La quantité d'acide éliminée est donc assez forte ; nous voulions, faire prendre à ce malade des doses croissantes d'A. S. afin de voir jusqu'où allait la tolérance et si les quantités éliminées étaient plus fortes que chez des gens dont les urines sont normales. Par malheur, il s'y est entièrement refusé.

B. *Diabétiques.* — Nous n'avons pas non plus d'expériences concernent les diabétiques. C'est une affection assez rare dans la classe ouvrière, et nous n'avons pu trouver de cas de ce genre.

C. *Néphrites chroniques.* — Dans ces cas nons avons trouvé même avec de petites doses, des troubles dans l'élimination,

Exp. XXII. — Le nommé X..., 60 ans, mégissier, salle Beau, n° 16.

Néphrite chronique ancienne.

Urines avant l'ingestion de médicament, en 24 h.

Qu. 1.050. couleur foncée, albumine, { 2,50 par litre.
{ 2,62 par 24 h.

10 octobre : 1 g. acide salicylique en potion. Régime lacté : pas d'autre médicament.

Début de l'élimination : 30 min. après.

Durée totale de l'élimination 48 h. environ.

Urines des 24 h. 1700 gr. { 4 gr. par litre.
albumine : { 6.80 par 24 h.

Donc : 1° retard dans l'élimination. 30 m. au lieu de 15.

2° Durée plus grande : 48 h. au lieu de 38.

3° Quantité d'urine augmentée.

4° Albumine très augmentée.

Exp. XXIII. — Le nommé V..., âgé de 55 ans, salle Beau, n° 12.

— Entré à l'hôpital le 15 septembre.

— Œdèmes des jambes, bouffissure de la face.

Dyspnée. Envies fréquentes d'uriner.

Bruit de galop : albumine en grande quantité à son entrée.

Néphrite mixte.

Malade depuis plusieurs mois, difficile de préciser le début de l'affection.

9 octobre. — On recueille l'urine des 24 heures avant le début de l'expérience.

Qu. : 2.000.

D. : 1.008.

R. acide

Couleur pâle.

Albumine { 1 gr, 10 par litre.
{ 2, 20 p. 24 h.

10 octobre. — A 2 h. 10 soir, 1 g. acide salicylique en potion.

Début de l'élimination : à 2 h. 1/2 pas traces d'acide par le perchlorure de fer.

A 2 h. 40 traces 2 h. 50 très net.

Le début a eu lieu 30 m. après l'ingestion.

11 octobre. — Présence de l'acide salicylique toujours nette.

Urines des 24 h. Qu. : 2.500.

Album. { 22. gr. p. litre
{ 55. gr. en 24 h.

12 octobre. — 11 h. du matin. Coloration violette encore nette.

4 heures du soir plus de traces, (soit 2 h. comme moyenne.)

L'élimination a duré 48 h.

Urines de 24 h. Qu. : 2.500.

Album. { 1 g. p. litre
{ 2, 50 en 24 h.

13 octobre. — Plus de traces d'acide salicyl.

Ur. des 24 h. Qu. : 1750 gr.

Album. { 11. gr. p. l.
{ 1,75 en 24 h.

14 octobre. — Plus de traces.

Ur. des 24 h. 1780.

Album. { 0,50 p. l.
{ 0,89 p. 24 h.

Remarques : Ici chez cet albuminurique :

Le début de l'élimination ne s'est fait qu'après 30 m. (au lieu de 15 chez un individu sain).

La durée totale de l'élimination a demandé 48 m. (au lieu de 38 chez un individu sain).

L'acide salicylique a fait augmenter :

1° La quantité d'urines émises.

2° La quantité d'albumine émise.

Analyse quantitative :

Exp. XXIV. — Albuminurique, salle 12, même malade que ci-dessus.

17 novembre. — Acide salicylique, 1 gramme.

Début. d'éliminat. : 20 m. après.

Durée totale : 38 heures.

Quantité éliminée : 0,57, soit 57 pour 100.

Chiffre inférieur à la quantité trouvée chez les gens sains.

Exp. XXV. — X..., 29 ans, tuberculose pulmonaire très avancée.

Albuminurie notable (1).

10 novembre. — Urines de 24 heures : Qu. : 850 gr.

Albumine, 5 gr. par litre.

11 novembre. — Acide salicylique, 1 gr. en potion :

Début d'élimination : 20 m.

Durée totale : 48 heures.

Urines des 24 premières heures.

Qu. : 1 706 gr.

Albumine, 7 gr. par litre.

Médicament retrouvé (par 24 heures), 0,38 cent.

Donc augmentation de l'albumine.

Diminution de la quantité du médicament éliminée.

Chez ces albuminuriques, on constate donc avec une dose faible de 1 gramme, un léger retard dans l'élimination. La quantité d'acide salicylique rejeté par les urines est un peu variable, mais inférieure à la quantité éliminée par les reins sains. Chez ces mêmes malades, avec des doses de 4 à 5 grammes, on observe presque toujours des signes d'intolérance et une augmentation notable de l'albumine.

1. Observation due à l'obligeance de M. le Dr Leroux.

Dans les observations suivantes, nous avons donné de 12 à 15 d'acide salicylique en plusieurs jours.

Exp. XXVI. — Le nommé X..., 55 ans, salle Beau, n° 12. C'est le malade des observations XXIII et XXIV à qui, cette fois, on fait prendre des doses d'acide salicylique plus fortes et pendant plusienrs jours.

28 novembre. — Urines des 24 heures avant l'expérience :

Qu. : 1.000 gr.

D. : 1.012.

R. : Acide.

Albumine. 0,50 cent.

29 novembre. — On donne 4 gr. d'acide salicylique.

Début d'élimination, 30 m. après première dose.

Urines des 24 beures (premier jour):

Qu. : 2.500 gr.

Albumine { 0.90 par litre.
2,25 par 24 heures.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique, 2,66 }
Acide salicylurique, 0,18 } 2 gr. 84.

30 novembre. — Même dose.

Urine des 24 heures (2e jour).

Qu. : 2.500.

Albumine, 1,50 par litre.

— 3,75 par 24 beures.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique, 1,24 }
Acide salicylurique, 0,62 } 1,86.

1er décembre. — Même dose.

Urine des 24 heures (3e jour).

Qu. : 1.000 gr.

Alb. : 1,60.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique, 0,24 }
Acide salicylurique, 3,10 } 3,34.

2 décembre. — On ne donne pas d'ac. salicylique.

Le malade a paru bien le supporter le premier et le second jour, mais le troisième, il était mal à l'aise, agité, avait des envies de vomir.

Urines des 24 h. (4e jour).

L'urine contient de l'acide salicylique pendant tout ce temps.

Qu. : 1.000 gr.

Albumine : 2 gr.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique 0,76 }
— salicylurique 0,16 } 0,90.

3 décembre. — Pas de médicament.

Couleur violette très prononcée des urines par le perchlorure de fer.

L'acide salicylique a entièrement disparu des urines dans la matinée du 4 décembre, 63 heures après la suppression du médicament, 111 h. après la première dose donnée.

L'élimination a donc duré 111 h.

Urines pour 15 heures.

Qu. : 900 gr.

Album. : 1290.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique 0,90 }
— salicylurique 0,08 } 0,98.

Dose d'a. salicylique ingérée : 12 gr.

Quantité retrouvée dans l'urine : { 2,84, 1,86, 3,34, 0,92, 0,98 } soit : 9 gr. 94.

soit : 82 0/0.

Exp. XXVII. — La nommée Prov..., Engénie, 25 ans, salle Briquet, n° 22.

A subi plusieurs attaques de rhumatisme aigu généralisé avec complication cardiaque.

Entrée à l'hôpital le 6 octobre 1888, en asystolie.

Après quelques jours de repos, on peut constater les lésions suivantes :

Cœur atteint de double lésion mitrale très prononcée, foie hypertrophié, débordant les côtes de trois travers de doigt.

Reins très altérés, urines rares, beaucoup d'albumine qui persiste malgré le rétablissement relatif de la malade.

Œdème des membres inférieurs, persistant même après plusieurs jours de repos au lit.

Soumise au régime lacté, digitale, strophantus, divers diurétiques.

Pendant l'expérience, tous les médicaments supprimés, régime lacté absolu.

Cette malade est très sensible aux médicaments.

Elle a présenté des désordres très graves, perte de connaissance, cyanose à la suite d'une simple injection de 1 cent. de morphine, faite par erreur.

Le 2 décembre. — Les urines sont recueillies pendant 24 h. et examinées avant l'ingestion de l'acide salicylique.

Qu. : 800 gr.

D. : 1008.

Réaction acide.

Albumine : { 1,50 par litre.
{ 1,20 pour 24 h.

Le 3 décembre, la malade prend dans une potion 5 gr. de salicylate de soude. A ces doses nous avons préféré donner le salicylate de soude, l'acide peu soluble, étant pris avec répugnance par la malade on sait que 5 gr. de salicyl. de soude, équivalent à 4 gr. d'acide salicylique. C'est sur ces 4 gr. que nous basons nos recherches et nos conclusions.

Début de l'élimination : urine recueillie toutes les 10 minutes après 20 m. 0, après 30 m. traces nettes.

Soit pour le début 25 m. (moyenne)

Urines des 24 h.

Qu. : 1700 g.

Albumine { 1,10 par litre.
{ 1,87 par 24 h.

Quantité du médic. retrouvé :

Acide salicylique 2,84 }
A. salicylurique 0,08 } 2,92

Le 4 décembre. — Même dose ; dans la journée, nausées, sifflements dans les oreilles.

Urines des 24 h. Qu. : 1900.

Albumine ?

Quantité du méd. retrouvé :

Acide salicylique 1,60 }
A. salicylurique 0,74 } 2,34

Le 5 décembre.— Même dose, vomissements, maux de tête, nous cessons le médic. après cette troisième dose.

Urines des 24 h. Qn. : 2.010.

Albumine ?

Quantité du méd. retrouvé :

Acide salicylique 1,10 }
A. salicylurique 0,60 } 1,70

Le 6 décembre.— Pas de médic., mais l'urine présente toujours la réaction de l'acide salicylique.

Urines des 24 h. Qu. : 2.500.

Albumine : 1,20 par 24 h.

Quantité de médic. retrouvé :

Acide salicylique 0,52 }
A. salicylurique 0,12 } 0,64

Le 7 décembre. — L'élimination terminée après 5 jours pleins, soit 120 h.

Urines des 24 h., (dernier jour). Qu. : 450 gr.

Albumine ?

Quantité de médic. retrouvé :

Acide salicylique 0,24 }
A. salicylurique 0,04 } 0,28

Quantité de médic. absorbé (en acide salicylique) 12 gr.
Quantité retrouvée dans l'urine : 7,88, soit 65 0/0
(dont ac. salicylurique 1 gr. ,58 soit 20 0/0).

Il a suffi chez cette malade d'une dose de 4 gr. d'acide sal. pour produire des accidents sérieux, et augmenter d'une façon notable l'albumine.

Dans l'observation suivante, nous avons pris deux indi-

vidus, l'un sain, l'autre albuminurique : nous leur avons donné la même dose d'acide salicylique aux mêmes heures, dans les mêmes conditions, afin d'étudier jour par jour les différences dans l'élimination, pour l'un et pour l'autre.

Exp. XXVIII. — Le nommé Cha..., Albert, 28 ans, journalier, salle Beau, n° 7.

Cet homme peut être aujourd'hui considéré comme étant en bonne santé. Atteint il y a un mois d'un rhumatisme subaigu léger, il est guéri depuis une huitaine de jours ; il a pris du salicylate de soude, mais a cessé tout traitement depuis dix jours.

Il n'a rien au cœur. L'urine est normale ; elle a été examinée à plusieur reprises et ne présente plus la moindre trace d'acide salicylique.

C'est cet homme bien portant que nous choisissons, pour l'opposer au malade suivant, atteint de néphrite. Nous lui donnons le salicylate de soude aux mêmes doses, aux mêmes heures, qu'au malade ci-dessus, afin de pouvoir comparer les résultats obtenus :

Le 12 décembre. — Urines recueillies comme ci-dessous : On trouve :

Exp. XXIX —. Le nommé Gr..., Étienne, 44 ans, tailleur de pierres, salle Chauffard, n. 16.

Habituellement bien portant, légérement emphysémateux, a pris froid dans les premiers jours de décembre, a ressenti de violentes douleurs dans les reins.

Les jambes ont enflé rapidement, puis est survenue de l'anasarque.

Entre à l'hôpital le 8 décembre 1888.

Œdème des jambes considérable, mou ; le scrotum infiltré, les téguments œdématiés, la figure bouffie.

Urine rare, albumine à flots.

Pas de troubles fonctionnels. Pas de dyspnée, de céphalalgie, ni de vomissements.

Le malade est soumis au régime lacté absolu; au bout de quelques jours grande amélioration. Mais l'urine est toujours peu abondante, l'albumine considérable. On donne au malade dans une potion gommeuse 6 gr. salicylate de soude, en surveillant soigneusement les effets.

Le 12 décembre 1888, les urines sont recueillies, pendant 24 heures avant l'administration des médicaments. On trouve :

Pendant 24 heures. Urines du 12 au 13 décembre.

Qu. : 1120 gr.
R. : acide.
D. 1,022
Albumine : 0.

Le 13 décembre. — 6 grammes de salicylate de soude dans une potion gommeuse. Le médicament est pris en trois fois de midi à quatre heures. *Régime* exclusivement lacté qui reste le le même pendant toute la durée de l'expérience. Les urines sont soigneusement recueillies de 24 en 24 heures. Le malade a soin d'uriner dans un vase, avant d'aller à la selle :

Début de l'élimination après 10 m. 0.
Après 20 minutes traces sensibles.
Soit environ 15 minutes.

Urines du 13 au 14 : (1er jour).
Qu. : 1.350.
D. : 1.020.
R. : acide.
Albumine : 0.

Acide salicylique retrouvé.
Acide salicylique 2,44
Acide salicylurique 0,84 } Soit 3 gr. 28.

Pendant 24 heures : Urines du 12 au 13 décembre.
Quantité : 750 grammes.
Réaction : acide.
Densité : 1,016.
Albumine : 5 gr. 50 par litre, soit en 24 heures 4 gr. 125.

Le 13 décembre. — On donne au malade 6 grammes de salicylate de soude dans une potion gommeuse. Le médicament est pris en trois fois, de midi à 4 heures. Régime exclusivement lacté.

Toutes les conditions, comme dans l'expérience ci-dessus.

Début de l'élimination : 10 minutes après la première dose rien, après 20 minutes rien, après 30 minutes très net.
Soit environ 25 minutes.

Urines du 13 au 14 décembre (1er jour).
Quantité : 1,050.
D. : 1.010.
R. acide.
Albumine 5 gr. par litre, en 24 h. : 5,25.

Acide salicylique retrouvé.
Acide salicylique 0,70 }
Acide salicylurique 0,40 } Soit 1 gr. 10.

Aucun trouble.

14 décembre. — 6 gr. comme ci-dessus :

Urines du 14 au 15 décembre (2e jour) :
Qu. : 900.
D. : 1,025.
R. : acide.
Albumine : 0.

Acide salicylique retrouvé :
Acide salicylique 2,20 }
— salicylurique 0,52 } soit 2,72.

Dans la soirée du 13, vers 5 heures, c'est-à-dire peu après l'ingestion complète du médicament, le malade accuse spontanément de violents maux de tête, des sifflements et des bourdonnements d'oreilles. Pas d'envie de vomir.

Le 14 décembre. — Mêmes doses, 6 gr.

Peu après, 3 heures, envie de vomir qui passe peu à peu sans vomissement.

Urines du 14 au 15 décembre (2e jour).

Qu. : 1,300.

D. : 1,015.

R. : acide.

Albumine, 4 gr. p. l., en 24 h. : 5,20.

Acide salicylique retrouvé.

Acide salicylique 1,40 }
Acide salicylurique 0,60 } 2 gr.

Le 15. — Même dose, 6 grammes, dernière dose à 5 h. du soir

Toujours pas de troubles :

Urines du 15 au 16 (3e jour).

Quant. : 1100 g.

Densité : 1008.

Réact. : acide.

Alb. : 0.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique : 1, 74 }
Acide salicylurique : 0,84 } soit 2 gr, 58.

Le 16 septembre. — Médicament supprimé.

Urines continuant à contenir acide salicylique.

Urines des 16 au 17 (4e jour).

Quantité 500 gr.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique : 2,26 }
Acide salicylurique : 0,20 } soit 2 gr, 46.

Le 15 décembre. — Même dose, 6 gr. (3e jour).
Dernière dose ingérée à 3 h. do soir.
Envies de vomir.

Urines du 15 au 16 (3e jour).
Q. : 1400.
D. : 1018.
R. : acide.
Alb. ; 3 g. p. l., en 24 h. 4 gr, 2.

Acide salicylique retrouvé :
Acide salicylique : 1,20 } soit 1,72.
Acide salicylurique : 0,52 }

Le 16 décembre. — Médicament supprimé dans la journée, urines contenant encore beaucoup d'acide salicylique, comme on s'en assure plusieurs fois par le perchlorure de fer.

Urines du 16 au 17 (4e jour).
Q. : 1350 gr.
D. ; 1025 Réaction acide.
Albumine 4 gr. 50 en 24 h. 6,40.

A. Salicylique retrouvé :
Acide salicylique : 1 g. } soit 1.60
Acide salicylurique : 0,60 }

Le 17 décembre.

A midi, urines encore violet-noir par perchlorure de fer.

A 2 h. id.

Le 18 décembre.

On n'a pas recueilli d'urines à chaque miction pendant la nuit, l'ensemble contient encore de l'acide.

A 10 heures du matin, l'élimination est entièrement finie

Nous prenons cette heure comme terme de l'élimination.

Urines recueillies du 17 au 18 à 10 heures du matin, soit :

Pendant 18 heures.

Qu. : 775.

D. 1.014.

Albumine 0.

Acide salicylique retrouvé :

— 2,20 ⎫
— salicylurique 0,12 ⎭ soit 2 gr. 32.

Le 17 décembre.

A midi, urines encore violet-noir par le perchlorure de fer. A 2 heures id.

Le 18 décembre.

A 3 heures du soir présence de l'acide très nette.

Urines de la nuit en contient encore.

Urines du 17 au 18, en 24 heures (cinquième jour).

Qn. : 1350.
D. 1010.
R. Acide.

Albumine 9 gr. par litre.

12, 15 en 24 heures.

Acide salicylique retrouvé :

— salicylique 0,86 }
— salicylurique 0,46 } 1 gr. 32.

Le 19 décembre.

Elimination finie,

L'élimination a duré ici 118 h., au plus.
Le malade a absorbé en acide salicylique = 16 gr. 40.

Quantité totale de l'acide salicylique retrouvé = 13,46.

3,28
2,72
2,58
2,46
2,32
13,46 soit 82 0/0

(Les jours suivants, plus de traces de l'acide salicyl.).

Le 19 décembre.

Urines du matin encore des traces.

A 10 h., douteux.

A 11 h., l'élimination considérée comme finie.

Urines du 18 au 19 jusqu'à la fin de l'élimination (6e jour), soit 22 h.

Qu. = 830 gr.

R. : acide.

D. : 1.012.

Albumine : 2 gr.

Acide salicylique retrouvé :

Acide salicylique 0,80 }
— salicylurique 0,24 } 1,04

L'élimination a duré ici 142 heures.

Le malade a absorbé 18 gr. de salicylate de soude équivalent à 16 gr. 40 d'a. salicylique.

— Quantité totale de l'acide salicylique retrouvé = 8,78.

1,10
2,00
1,72
1,60
1,32
1,04 } 8,78, soit 53 0/0.

Le 21 décembre. — Urines. Quantité = 1250. Albumine.
Pas d'acide salicylique.

Le 22. — 9.1500, album. traces. Pas d'acide salicylique.

23. — 9 = 2.200. Album. traces. Pas d'acide id.

29. — Albumine augmentée, le malade ayant pris des aliments autre que le lait.

Remarques. — Chez ces deux individus, l'un sain, l'autre albuminurique, la dose absorbée a été la même ; ils ont été placés dans des conditions absolument identiques :

La dose prise a été : en acide salicylique 16 gr. 40.
Le 1er (saiu) l'a éliminé en moins de........ 118 heures.
Le 2me (albuminurique) id. exactement en : 148 heures.
La quantité d'acide salicylique retrouvé a été pour le

premier de 13 gr.,46, soit 82 °/o
pour le second de 8 gr.,78, soit 53 °/o

(et encore faut-il ici tenir compte de ce fait, que l'élimination ayant duré près de 24 heures en plus, chez le second, nous pourrions retrancher la quantité rendue dans ces 24 dernières heures, soit 1 gr. 04).

Sur ce chiffre, la quautité d'acide salicylurique formée a été.

Pour le premier (saiu) :	0,84	2 gr,52	soit 18 °/o de la quautité éliminée (13gr46).
	0,52		
	0,84		soit 15 °/o de la quantité totale absorbée (16 gr., 40).
	0,20		
	0,12		
	0,00		
	2,52		
Pour le second (albuminurique) :	0,40	2,92	soit 33 °/o de la quantité éliminée (8 gr. 78).
	0,60		
	0,52		soit 17,5 °/o de la quantité totale absorbée (16 gr. 40).
	0,60		
	0,46		
	0,24		
	2,92		

Chez l'albuminurique, la quantité d'acide salicylurique,

formée aux dépens de l'ac. salicylique a donc été un peu plus grande que chez l'individu sain ; l'élimination de cet acide salicylurique a été surtout beaucoup plus forte dans le cas où le rein était malade.

La quantité d'urine émise a été augmentée dans les deux cas ; pour le second, la quantité d'albumine rendue a été plus grande pendant l'absorption de l'acide salicylique.

NÉPHRITES AIGUES

S'il existe des troubles plus ou moins acccentués de l'élimination de l'acide salicylique dans les affections chroniques du rein, ces troubles doivent être encore bien plus prononcés dans les néphrites aigües. Ici en effet, le rein tout entier est atteint, bien que ce soit généralement pour un temps passager.

Il doit en être ainsi dans la néphrite aigüe, dans les néphrites infectieuses de la scarlatine, de la fièvre typhoïde.

Nous n'avons pu faire de recherches personnelles à ce sujet. Pendant le courant de nos expériences, nous n'avons observé que deux cas de fièvre typhoïde.

L'état général de ces malades, la diarrhée excessive qu'ils présentaient, n'auraient pas permis de recueillir leurs urines. D'ailleurs, ces recherches ont été faites en grande partie par M. A. Robin (1), pour tout ce qui concerne les modifications subies par l'urine. Nous aurions pu seulement y

1. A. Robin, th. doctorat, 1877.

ajouter les changements apportés à la quantité d'acide salicylique éliminé par les malades.

Quantité. — L'acide salicylique, nous l'avons vu, augmente nettement la quantité d'urine aussi bien quand le rein est normal, que lorsqu'il est atteint de lésions chroniques ; il en est autrement dans la fièvre typhoïde. M. A. Robin a toujours trouvé cette quantité diminuée ; voici du reste ses conclusions :

A la dose de 5 à 8 grammes par jour, l'acide salicylique diminue la quantité d'urine de 200 à 500 cent., diminution qui persiste pendant toute la durée du médicament, qui augmente, si les doses sont plus fortes.

L'acide salicylique supprimé, la quantité d'urine revient à l'état antérieur.

Exp. (A. Robin) : Quantité d'urine émise :

— Avant l'acide.	1300
Premier jour 5 gr. d'A. S.	1000
2ᵉ jour 8 gr.	800
3ᵉ jour 6 gr.	1150
4ᵉ jour 6 gr.	800
5ᵉ jour med. supprimé	1200
6ᵉ id. id.	1200

Densité. — Elle augmente dans des proportions plus grandes que celles dont s'abaisse la quantité. Ainsi sous l'influence de l'A. S. la densité s'est élevée de 1030 à 1044, pour redescendre à 1030 après la suppression de ce médicament.

Cette substance augmente la somme des matières extractives, ce qui s'explique par ce fait que l'acide salicylique

fixe une certaine quantité de matières azotées empruntées à l'économie.

La quantité d'albumine est également augmentée.

Élimination. — Sa durée s'accroît considérablement. Dans deux cas de fièvre typhoïde ataxo-adynamiques, M. A. Robin a trouvé l'acide salicylique pendant 6 et 7 jours après sa suppression : dans un cas il disparut le septième jour, dans un autre le huitième.

On sait qu'à l'état normal, 2 à 3 jours suffisent dans ces conditions, pour l'élimination complète.

CONCLUSIONS

APPLICATIONS A L'HYGIÈNE

Nous avons voulu montrer, d'une manière aussi précise que possible, les troubles apportés à l'élimination des médicaments par les maladies du rein ; pour cela, nous nous sommes aidé des recherches cliniques et des analyses toujours si précises de la chimie.

Ce que nous avons ainsi fait, peut, croyons-nous, s'appliquer à la plupart des médicaments qui s'éliminent par les reins. Il est probable que dans tous les cas où il existera une lésion rénale, l'analyse quantitative permettra de reconnaître que l'économie retient de ces médicaments une partie plus grande qu'à l'état normal ; d'où accumulation et effets toxiques parfois imprévus.

Pour l'acide salicylique, en particulier, nous pouvons conclure que ce médicament, qui augmente la quantité d'urine quand le rein est sain ou partiellement altéré, la diminue, au contraire, dans les néphrites aiguës où le rein tout entier est atteint.

L'acide salicylique fait augmenter la quantité d'urée, d'acide urique et d'acide phosphorique, à l'état sain, et dans les lésions chroniques.

La quantité d'albumine est toujours accrue sous l'influence de l'acide salicylique.

L'acide oxalique qui résulterait d'après M. Byasson de la transformation de l'acide salicylique éliminé par l'urine, est en quantité insignifiante.

L'acide salicylurique est toujours en notables proportions dans l'urine salicylique; la quantité éliminée est variable aussi bien quand le rein est normal, que lorsqu'il est altéré.

Cette quantité oscille entre 18 et 30 0/0 de la quantité totale éliminée.

Il ne nous semble pas possible actuellement d'établir les particularités de son élimination, de prévoir d'avance si elle augmentera ou si elle diminuera dans tel cas donné.

Mais en général, l'élimination de l'acide salicylique subit des troubles profonds quand le rein est malade. Comme le montrent nos expériences :

— 1° Le moment précis où l'acide apparaît dans l'urine, est en général retardé.

— 2° Le temps nécessaire, pour qu'il en disparaisse entièrement; est toujours augmenté.

— 3° La quantité totale de l'acide salicylique retrouvée dans l'urine est bien moindre, elle peut être inférieure de 10 à 30 0/0, à la quantité éliminée à l'état sain.

Aussi, avec des doses moyennes, avons-nous, dans tous les cas de maladies des reins, observé dès le premier ou le second jour, les troubles habituels de l'intolérance de l'acide salicylique, et cependant nous n'avons jamais osé donner des doses excessives; la plus forte, administrée par nous, a été de 16 gr. d'acide salicylique donné en 3 jours.

Ces faits ont une grande importance au point de vue de l'hygiène. L'acide salicylique a été employé pour la conservation des aliments et des boissons. Nous n'avons pas à discuter ici sa valeur réelle comme antiseptique.

A la suite d'accidents divers, un arrêté ministériel du 7 février 1881, rendu sur l'avis du comité consultatif d'hygiène « interdisait la vente de toute substance alimentaire, solide ou liquide, contenant une quantité quelconque d'acide salicylique ou de ses dérivés ». Cette mesure portant préjudice à de nombreux intérêts, souleva de longues discussions. Des savants, des chimistes (1), soutinrent que le salicylage ne devait pas être proscrit, soit que l'acide salicylique ne fût pas dangereux, soit qu'il ne le fût pas aux doses employées dans l'industrie.

Cette interdiction était cependant nécessaire; d'abord l'acide salicylique,ainsi employé,permettait de faire servir à la consommation des produits altérés qui,par eux-mêmes, étaient déjà un danger. Or, si l'action nuisible de l'acide salicylique sur le rein normal est discutable, elle ne l'est plus, lorsque le rein est altéré; c'est ce qui ressort de toutes nos expériences. Avec des doses, même très petites, nous avons observé des troubles, et il s'agissait de malades depuis quelque temps à l'hôpital, déjà améliorés, soumis, en général, au régime lacté. Que serait-ce donc dans la vie normale! Combien d'individus atteints de lésions rénales méconnues! M. Brouardel disait dernièrement à l'Académie de médecine que, dans les cas de mort subite, on trouvait dans la moitié des autopsies,les reins malades.

1. Voir un article de M. Galippe dans *Journ. connaiss. méd.*, 1880, favorable au salicylage.

L'acide salicylique même à petites doses, peut donc être dangereux. Mais, si le salicylage était toléré, les doses absorbées par certains individus pourraient devenir considérables. Il est intéressant, à ce sujet, de lire, soit les travaux de M. Vallin, dans la *Revue d'hygiène*, soit les *statistiques* publiées par le Laboratoire municipal. Pour les vins, en particulier, l'acide salicylique était surtout employé pour conserver les vins inférieurs ou fabriqués avec du raisin sec. L'acide salicylique, n'ayant qu'un pouvoir antiseptique passager, le fabricant ajoutait 15 à 30 grammes d'acide par hectolitre (1), le marchand en gros, autant ; le détaillant, encore plus, et souvent, à plusieurs reprises.

On arrivait ainsi à des doses considérables par litre. Ainsi, au laboratoire municipal, sur des vins saisis on achetés chez le débitant, l'analyse a donné par litre :

1 g. 60 — 1 g. 95 — 1 g. 35 — 1 g. 48 — 1 g. 41 et même une seule fois **3 g. 50**.

Pour des sirops.	0,50 à 1 g. 50 par litre.
Pour la bière.	0,25 à 1 g. 25 —
Pour le lait.	0,25 à 0 g. 85 —
Pour des confitures.	0,50 par kg.

Si l'on tient compte des habitudes d'intempérance, si fréquentes dans la classe ouvrière, on pouvait être réellement effrayé. Un individu buvant 2 litres de vin dans une journée, arrivait donc à absorber près de 3 gr. d'acide salicylique par jour. Cela était d'autant plus dangereux, en pratique, que le prix de l'acide salicylique n'est plus très

1. Vallin. *Revue d'hygiène*, 1881, p. 264.

élevé, depuis qu'on le prépare par le phénol. En outre, même avec 2 grammes par litre, on ne retrouve pas le goût de médicament dans la substance falsifiée. L'emploi de l'acide salicylique, dans le domaine alimentaire avait pris une telle extension, qu'en France, il en a été consommé, seulement pour l'année 1880, 50,000 kilogs, pour la conservation des aliments. Cette importance de l'acide salicylique dit tout l'intérêt de ces recherches. Nous affirmerons donc à notre tour, que cet acide, employé comme antiseptique, ne saurait être toléré dans l'alimentation publique et nous ne pouvons mieux finir qu'en citant les conclusions de l'Académie de médecine, dans la dernière discussion sur le salicylage (1). « Des doses faibles, mais journalières et prolongées, de l'acide salicylique ou de ses dérivés, peuvent déterminer des troubles notables de la santé chez certains individus impressionnables à ce médicament, chez les personnes âgées, chez ceux qui n'ont pas l'intégrité parfaite du rein ou du tube digestif. »

1. *Acad. de méd.*, 25 janv. 1887.

Vu par le Président de la thèse,
GAUTIER

Vu : le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

Imprimerie des Écoles, HENRI JOUVE. — PARIS.